

膵臓における遊離アミノ酸外分泌機能の解析

著者	福島 啓介
号	2346
発行年	2006
URL	http://hdl.handle.net/10097/22962

氏 名（本籍）	ふく 福	しま 島	けい 啓	すけ 介
学 位 の 種 類	博	士	（ 医 学 ）	
学 位 記 番 号	医 博 第	2 3 4 6	号	
学位授与年月日	平 成 18 年	3 月	24 日	
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科			
	（博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	膵臓における遊離アミノ酸外分泌機能の解析			

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教授 里 見	進	教授 下瀬川	徹
	教授 加 藤 正 人			

論文内容要旨

研究目的

近年盛んに臨床応用されている Positron Emission Tomography (PET) に関する研究報告や、これまで当教室にて行ってきた分岐鎖アミノ酸 (Branched Chain Amino Acids:BCAA) の一つである L-Valine (Val) による肝再生促進効果の研究の中で、投与したアミノ酸が膵臓に非常に強く集積する現象が認められている。一般に膵臓へのアミノ酸集積はタンパクの基質となるためであると理解されているが、同時に腸管内への集積も認めたことから、膵臓が膵液を介して遊離アミノ酸を腸管内へと分泌し、アミノ酸代謝に関わる新しい生理機能を有しているのではないかと考え検討を行った。更に、アミノ酸代謝が影響を受けているとされる糖尿病状態での BCAA 動態についても検討を加えた。

研究方法

(1) ラットに中心静脈カテーテルを挿入後、開腹下に総胆膵管 (共通管) 及び総胆管にカニューレーションし持続膵液採取モデルを作製。生理食塩水, Val, Leucine (Leu), Isoleucine (Ile), モリブロン®F (総合アミノ酸製剤) の各種溶液をそれぞれ静脈内投与した。投与前後において経時的に血液及び膵液を採取し膵液分泌量とそれぞれの遊離アミノ酸濃度を測定した。

(2) ラットに Streptozotocin (STZ) を 50 mg/kg 静注し I 型糖尿病モデルを作製 (STZ 群)。血糖値を測定後、静注から 5 日目に開腹カニューレーションし、膵液及び血液を採取し膵液分泌量とそれぞれの遊離 BCAA 濃度を測定した。

(3) II 型糖尿病モデルである Goto-Kakizaki (GK) ラットと Control として Wistar ラットを用い、通常飼料と糖尿病発症促進飼料を 11 週間にわたり給餌した。給餌期間終了後に開腹カニューレーションし、膵液及び血液を採取し膵液分泌量とそれぞれの遊離 BCAA 濃度を測定した。

研究結果

(1) 各溶液投与前でも既に膵液中には各種遊離アミノ酸が含まれていることが判明した。しかもそれらの濃度は血漿中の濃度の約 0.28~0.79 倍であり、アミノ酸の種類によって様々であった。各アミノ酸溶液投与後には、投与した遊離アミノ酸の膵液中濃度が投与直後から 1 時間の貯留膵液において上昇し、その後 2 時間目になると漸減していた。この膵液中の変動は、血漿中で見られた一過性の濃度上昇後の速やかな下降という変動に類似しているものだった。また、各種アミノ酸の投与によって膵液分泌量が影響を受けることはなかった。

(2) STZ 投与により飽食時及び空腹時のいずれにおいても血糖値が有意に上昇した。STZ 群に

において血漿中各遊離 BCAA 濃度が有意に高値を示していたが、それと同様に腓液中各遊離 BCAA 濃度も有意に高値であった。腓液分泌量は STZ 群で有意に低下していたが、それを加味して算出した時間あたりの腓液中各遊離 BCAA 分泌量は STZ 群で増加していた。

(3) GK ラットは Wistar ラットより血糖値が高く、それは糖尿病発症促進飼料によりさらに助長されていた。STZ 群と同様 GK ラットにおいても血漿中各遊離 BCAA 濃度が有意に高値を示していた。しかし腓液中各遊離 BCAA 濃度は逆に低値を示す傾向にあった。また腓液分泌量は GK ラットにおいて有意に増加しており、これも STZ 群とは逆の所見であった。時間あたりの腓液中各遊離 BCAA 分泌量を算出すると STZ 群と同様に増加傾向を示していた。飼料の違いによる影響は見られなかった。

結 論

膵臓は集積した遊離アミノ酸をタンパク合成に利用するのみでなく、遊離した状態のまま腓液中に分泌し、腸管内へと排泄していることが本研究によって明らかとなった。また静脈内投与による一過性の血中遊離アミノ酸濃度の上昇に応じて、その投与したアミノ酸が特異的かつ速やかに遊離アミノ酸として腓液中に分泌されることが確認された。血中 BCAA 濃度の上昇を来たす糖尿病の状態において、腓液分泌量や腓液中各遊離 BCAA 濃度はその病態により大きく変化していたが、単位時間あたりの腓液中各遊離 BCAA 分泌量は病態に関わらず増加する傾向を示していた。

以上のことから、膵臓は生体内のアミノ酸ホメオスタシスに関して重要な役割を担っている可能性が示唆された。また、この知見を利用し各種疾患における検討を重ねることで、その病態解明や新たな治療法開発への可能性が広がるものと思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

膵腺房細胞はタンパク合成・分泌の最も亢進している細胞の一つであり、アミノ酸を大量に取り込み細胞内でタンパク合成に利用していることが古くから報告されている。近年の Positron Emission Tomography (PET) に関する報告や、これまでの当教室における Valine に関する研究の中で、投与したアミノ酸が膵臓に非常に強く集積する現象が認められているが、このような膵臓へのアミノ酸集積は、膵酵素を初めとするタンパク合成の基質となるためであると一般に理解されている。本研究はこれら既知の概念を踏まえ、膵臓に集積した遊離アミノ酸はタンパクの基質となる他に、膵液中に分泌されるのではないかという独創的な仮説に基づき行われたもので、ユニークな生理学的研究である。

安定したラット持続膵液採取手技を取得し、様々なアミノ酸組成液を静脈内負荷した前後の血中および膵液中のアミノ酸分析を経時的に行っている。結果として、基礎分泌の状態においても既に膵液中には各種遊離アミノ酸が分泌されており、しかも負荷したアミノ酸が特異的かつ速やかに遊離した状態のまま分泌されることを明らかにした。この知見は生理学的にこれまで言及されてはならず、膵臓における新たな生理機能である可能性を秘めていると考えられる。またこの知見を踏まえた上で、膵臓に関連した内分泌疾患である糖尿病状態における変動について、I 型および III 型糖尿病モデルを用いて Branched Chain Amino Acids (BCAA) 動態を中心に検討を加えている。この検討から、病型によって膵液分泌量や膵液中各遊離 BCAA 濃度は全く異なっているが、糖尿病状態においてはいずれも膵液中への各遊離 BCAA 分泌量の増加がみられている。すなわち、遊離アミノ酸外分泌において病態による変化および病態間における差異が認められており、膵臓の遊離アミノ酸外分泌が単なる生理機能のみならず、疾患と深く関わっている可能性を示している。

本研究により、膵液中には膵臓が合成したタンパクが分泌されるだけでなく、アミノ酸が遊離した状態のまま分泌されており、それが血中濃度および病態に応じて変動を受けていることが初めて明らかにされた。実験はよく計画されて行われており、新規性の高い研究成果として評価され、十分に学位に値するものと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。